Aus dem städt. Hygienischen Universitätsinstitut
zu Frankfurt am Main
(Direktor: Prof. Dr. med. et med. vet. Küster)

Ueber Anaerobiersepsis und deren Erreger.

INAUGURAL-DISSERTATION

zur Erlangung der Doktorwürde
in der gesamten Medizin
der Hohen Medizinischen Fakultät
der Johann Wolfgang Goethe-Universität
zu Frankfurt am Main

vorgelegt von
LUISE SCHULZE
aus
Straßburg (Elsaß)

September 1941

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät

der Johann Wolfgang Goethe-Universität zu Frankfurt am Main

Referent: Dozent Dr. med. habil. K e m k e s.

Korreferent: Prof. Dr. N o n n e n b r u c h.

Dekan: Prof. Dr. med. et phil. G u t h m a n n.

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Sepsis ist der klinische Sammelname für eine Gruppe schwerer Allgemeininfektionen, die ihren Ausgang von bekannten, gar nicht so selten von unbekannten oder auch unbedeutend erscheinenden Infektionsherden nehmen. Von ihnen gelangen dauernd oder schubweise pathogene Keime in den Blutkreislauf und wirken hier durch ihre Gifte auf den Organismus ein. Allgemein wird die metastasierende Sepsis, die Pyämie, in diesen Begriff mit eingeschlossen. Schottmüller definiert: eine Sepsis liegt dann vor, wenn sich innerhalb des Körpers ein Herd gebildet hat, von dem aus konstant oder periodisch pathogene Keime in den Blutkreislauf gelangen, derart, daß durch diese Invasion subjektive und objektive Krankheitserscheinungen ausgelöst werden.

Als Erreger der Sepsis kommen in der Hauptsache die Streptokokken, ferner viele andere als pathogen erkannte Keime in Frage. Es handelt sich dabei vorwiegend um aerob wachsende Bakterien. Auffallend wenig, ja als Sonderheit beschrieben werden dagegen septische Erkrankungen, die durch anaerob wachsende Mikroorganismen hervorgerufen werden.

Diese in der Natur einzig dastehenden Lebewesen hatte bereits Pasteur als Ursache von Gärung und Fäulnis kennen gelernt. Erst später wurde erkannt, daß von diesen Gärungs- und Fäulniserregern einige auch wichtige und schwere Krankheiten verursachen. Das sind z. B. die allgemein bekannten Bazillen des Rauschbrandes, des malignen Oedems und des Gasbrandes.

Die Frage, ob es unter natürlichen Verhältnissen den luftscheuen Bakterien möglich ist, in der Außenwelt zu gedeihen, wo sie doch nur ausnahmsweise ähnliche Bedingungen antreffen, wie wir sie künstlich schaffen, hat ebenfalls schon Pasteur beantwortet; es sind hier die gewöhnlichen sauerstoffliebenden, auch apathogenen Keime, die das Feld für die luftscheuen vorbereiten, indem sie den Nährböden den in ihnen gelösten Sauerstoff entziehen. So kommen Anaerobier in Flüssigkeiten, die ein Bakteriengemisch enthalten, auch unter solchen Umständen zur Entwicklung, die ihnen sonst ein Gedeihen nicht gestatten würden. Diese Tatsache hat zu den bekannten Kulturverfahren geführt.

In der Folge sind zahlreiche Arten von luftscheuen Bakterien beschrieben worden. Aber je mehr man sich mit ihnen beschäftigt hat, um so mehr kam man zu der Ueberzeugung, daß sie zum größten Teil untereinander in engsten verwandtschaftlichen Beziehungen stehen. Sie sind nicht nur durch zahlreiche natürlich vorkommende Uebergänge verbunden, sondern sie sind auch zu einem gewissen Grade veränderlich. Es können zunächst ganz abweichend erscheinende Formen künstlich ineinander übergeführt werden (Kruse).

Lange Zeit hielt man aber nicht für möglich, daß Anaerobier eine Sepsis hervorzurufen vermöchten. Erst Schottmüller erwies 1910 bei puerperalseptischen Erkrankungen die Pathogenität der Anaerobier (Streptokokkus putrificus).

Der Einwand, daß das Auftreten von Anaerobieren bei septischen Erkrankungen nur Nebenbefund sei, daß erst luftliebende Bakterien, die vielleicht die Sepsis ureigentlich verursachten, das Feld für irgendwelche zu-

fällig hineingeratenen Anaerobier freigemacht hätten, ist inzwischen durch viele Untersuchungen nachaltig widerlegt worden. So gilt heute wohl allgemein der Streptokokkus putrificus als ein häufiger Erreger der Puerperalsepsis.

Schottmüller stellte somit als erster fest, daß die bisher nur in lokalen Eiterungen gefundenen Anaerobier schwere septische Zustände verursachen, daß sie also auch in die Blutbahn eindringen und metastatische Prozesse hervorrufen können.

Der Nachweis der anaeroben Bakterien im Blut ist wegen ihren besonderen Wachstumseigentümlichkeiten schwierig, was zu der späten Feststellung der Anaerobiersepsis mit beigetragen zu haben scheint.

Für die Anaerobiersepsis sind nach Bingold typisch:

Lungenmetastasen
Ikterus
Anaemie
Hautblutungen durch toxische Gefäßschädigung
eine thrombophlebitische Form
häufig letaler Ausgang
niemals Vorkommen von gangräneszierenden infektiösen Prozessen im Magen-Darm-Kanal.

Folgenden anaeroben pathogenen Keimen als Erregern septisch-interner Erkrankungen mißt Bingold Bedeutung bei:

Mikrokokkus foetidus (Veillon)
Streptokokkus putrificus (Schottmüller)
(die beide sehr ähnlich sind)
Staphylokokkus parvulus (Veillon — Zuber)
Staphylokokkus aerogenes (Schottmüller)
(wiederum beide sehr ähnlich).

Es kommen nach Bingold z. B. als Ursache der embolischen Lungengangraen (secundärer Sepsisherd) hauptsächlich anaerobe Streptokokken in Frage, andere Aerobier und Anaerobier so gut wir gar nicht. Die erstgenannten spielen auch eine Rolle bei gewöhnlicher Lungengangrän, die nicht Teilerscheinung einer Sepsis ist, sondern von den Bronchien aus zustandekommt. Hierbei sind die schweren Lungenkomplikationen die weitaus wichtigsten und bedingen den tödlichen Ausgang.

Schottmüller trennt allerdings den Sepsisbegriff von dem der Pyämie, die fast im Anschluß an jede örtliche eitrige Entzündung auftritt, schärfer. Er bestreitet bei der Pyämie die Vermehrung der Keime im Blut. Aber auch bei dieser einschränkenden Begriffsfassung steht sowohl bei der Sepsis als auch bei der Pyämie immer ein Primärherd im Vordergrund, von dem nach Schottmüller 4 Formen unterschieden werden:

Thrombophlebitis
Lymphangitis
Endocarditis
Eiterung eines großen Hohlorganes.

Dabei geht jedoch nach Schottmüller eine Sepsis niemals von den großen serösen Körperhöhlen aus.

Vom Primärherd kommt es zur bakteriellen Embolie in die Gefäßbahn und auf diesem Wege zur Bildung eines secundären und weiterer Eiterherde. Eine wichtige Rolle spielt die Leber als Schranke bzw. Filter, das manchmal durchbrochen wird.

Pathologisch-anatomisch wird das Vorhandensein einer Thrombophlebitis der Lungenvenen durchaus nicht als außergewöhnliches Ereignis gefunden. Sie ist in einer ganzen Reihe von Fällen schon makroskopisch nachweisbar. Das ist insofern wichtig, als der gefäßgebundene Charakter der metastasierenden Sepsis damit bewiesen wird.

Neben den Aerobiern kommen als Erreger in der Hauptsache anaerobe Streptokokken und Bazillen in Frage. Aber auch Staphylokokken werden beschrieben und ein einziges Mal auch Diplokokken (Branham).

Lehmann bringt an Hand zahlreicher Fälle den Beweis der Pathogenität des Streptokokkus putrificus. Er konnte in allen beschriebenen Fällen als Erreger von Sepsis post abortum nachgewiesen werden. Bei der größeren Zahl lag ein krimineller Eingriff vor. Diese Keime sind bei Gesunden häufig in der Scheide anzutreffen, und es ist leicht erklärlich, daß sie bei unphysiologischen Läsionen der Schleimhaut und der tieferen Gewebe einen guten Nährboden finden. Es bestand Thrombophlebitis der umgebenden Venen, von wo aus eine Abschwemmung in die Lungen erfolgte und dort Abszesse hervorrief. In einem Fall fand sich keine Thrombophlebitis, dafür eine Ansiedlung am Endocard (retrograde Embolie durch offenes Foramen ovale). Eine solche Endocarditis findet sich häufig bei alten Klappenfehlern und in den Fällen, wo anamnestisch eine Polyarthritis acute auch ohne gröberen Sensationen von Seiten des Herzens vorliegt. Alle Fälle von Sepsis post abortum verliefen foudroyant und tödlich.

Erkrankungen an septischer Endocarditis durch Anaerobier ohne vorherige Klappenläsion sollen selten sein; sie werden durch anaerobe Streptokokken hervorgerufen (Bingold).

Schottmüller fand später als erster eine polypöse ulceröse Aortenklappenendocarditis mit Mitralabscessen und Lebernekrosen. Eintrittspforte war eine Zahnfistel, von der aus eine haematogene Ansiedlung am Endocard erfolgte. Hier fanden sich Bakterienhaufen, die den Bacillus Buday enthielten.

Bela berichtet 1915 von einer merkwürdigen infektiösen Erkrankung, die sich in einem Reservespital einnistete. Es trat bei Kriegsverletzten, auch solchen, die schon eine geraume Zeit im Spital lagen, eine schwere septisch-pyämische Erkrankung auf, die ausnahmslos tödlich verlief. Dabei zeigten die Schußwunden keine besonderen Erscheinungen. Bei der Sektion ergaben sich am konstantesten Leberabscesse, am zweithäufigsten Abscesse in der Lunge mit Pleuraempyem, gelegentlich Eiteransammlung in den Gelenken.

Buday züchtete aus dem Eiter einen gram-negativen, sehr kleinen, dem Influenza-Bazillus ähnlichen Bazillus, der Polfärbung zeigte und nur auf Nährböden mit nativem Eiweiß (Blut oder Asciteszusatz) und obligat anaerob wächst, insgesamt schwer züchtbar und im Tierversuch noch in der 3. Generation pathogen ist. Er erhielt den Namen Bacillus pyogenes anaerobius Buday.

1916 trat in einem Spital in einer anderen Stadt dieselbe Erkrankung unter Kriegsverletzten auf, die ebenso tödlich verlief.

Rusznyak untersuchte diese Erkrankten, die denen von Bela beschriebenen durchaus ähnelten, klinisch sehr genau. Auch hier zeigte sich wieder die starke Infektiosität. Die Infektion hielt sich fast ein Jahr in dem Spital. Immer lag eine typisch septisch-pyämische Erkrankung vor. Es bestand eine Anaemie, subikterische Verfärbung, dabei aber keine Leukocytose, wie es bei einer Sepsis gewöhnlich der Fall ist. Die Schußwunden waren reaktionslos.

Pathologisch-anatomisch waren am auffallendsten Lungenabszesse mit Pleuraempyem, nicht immer Leberabszesse. Auch im Tierversuch gehörten die Leberabscesse ebenfalls nicht zur Regel. Sie sind also wohl nicht pathognomonisch für das Krankheitsbild und bedeuten lediglich häufiges Vorkommnis neben anderen Nekrosen. Die Milz war nicht ausgesprochen septisch, nur leicht vergrößert. Die parenchymatösen Organe zeigten trübe Schwellung. In der Tiefe der Schußwunden eitrig-nekrotische Prozesse.

Es gelang, den Erreger dieser Erkrankung, den Bacillus Buday aus dem Blut eines dieser Kranken zu züchten, wobei in reinem Menschen-Serum kein Wachstum erfolgte, dagegen gutes in Ascites-Bouillon und auf Ascites-Agar. Wurde er von Ascites-Agar in Ascites-Bouillon verimpft, traten größere und dickere Involutionsformen auf, nach Ansicht Maasens und Peju-Rajats Entwicklungsvariationen bzw. Abnormitäten, vielleicht als Folge osmotischer Einflüsse, wie man es z. B. bei Pestbazillen auf Nährböden, die zuviel Salze enthielten, beobachtete. Polfärbung wird als eine typische Eigenschaft des Bacillus Buday angegeben. In flüssigen Nährböden wachsen geblähte große, auf festen kleine zarte Formen. In flüssigen sterben die Keime schnell.

Beim Tierversuch nach Injektion von geblähten Formen entstanden an der Injektionsstelle Abszesse, in deren Eiter feine Stäbchen gefunden wurden, die sich kulturell wiederum als Bacillus Buday erwiesen. Es gelang nicht, den Bacillus aus Blut und Milz zu züchten.

Buday äußert abschließend zu seinen oben beschriebenen Untersuchungen, daß ein ständiger Befund der Autopsien Leberabszesse waren, (im Gegensatz zu Bela, der sie nicht immer fand), fast gleich häufig Lungenabszesse, ganz selten andere Metastasen. Nie wurde der Magen-Darmkanal befallen, keine Wundinfektion. Es bestand eine eitrige Thrombophlebitis, sonst nur Zeichen von akuter Infektionskrankheit. Die Leberabzesse boten mehr das Bild der Nekrose als das eines Abscesses. Auch die Lungenveränderungen wiesen mehr auf eine Kolliquationsnekrose oder Gangrän hin.

Auch Hegler berichtet über septische Erkrankungen, die durch den Bacillus Buday hervorgerufen wurden. Bei 4 Kranken waren die charakteristischen Eintrittspforten infizierte Knochenwunden, bei 2 die Tonsillen. Alle Kranken starben. Bei der Sektion fanden sich Lungenherde, teils Abszesse, teils Nekrosen. Auch in der Leber zeigten sich in gleicher Weise Herde, außer bei denen, wo die Tonsillen Eintrittspforte waren. Bei diesen war also die Leber nicht beteiligt. Der Bacillus Buday ist demnach gekenn-

zeichnet durch seine Hepatophilie und seine Fähigkeit, das Leberfilter zu durchdringen; denn auch bei diesen an Septico-Pyämie Verstorbenen wurden wie auch bei allen anderen secundäre Sepsisherde in der Lungenvene gefunden. Histologisch zeigte sich hier die Neigung zu ausgedehnten Nekrosen und Gefäßschädigungen.

Der Erreger war in bakteriologischer Beziehung gut gekennzeichnet durch seine oben schon beschriebene Form. Eine seiner Eigenschaften ist, nicht in Symbiose mit anderen Keimen aufzutreten.

Eigene Untersuchungen.

Im folgenden soll von einer Anaerobiersepsis, besser einer Septico-Pyämie berichtet werden, deren Erreger ich zu züchten und genau zu untersuchen Gelegenheit hatte.

Krankengeschichte.

Im November 1939 wurde auf der Infektionsabteilung des Städt. Krankenhauses Frankfurt am Main ein 19jähriges Mädchen mit einer Sepsis nach Angina eingeliefert. Sie war am 2. 11. an Angina mit hohen Temperaturen erkrankt, bekam am 7. 11. eine Kieferklemme durch einen Tonsillarabsceß, der am 8. 11. gespalten wurde. Nach 6 Stunden trat ein Schüttelfrost auf, der sich am nächsten Tage wiederholte. Die Patientin verfiel, war blaß, cyanotisch, Extremitäten kühl, Atmung oberflächlich beschleunigt. Am rechten Gaumenbogen mäßige Rötung und Vorwölbung, Verlauf der Vena jugularis druckschmerzhaft. Beginnende Infiltration im rechten Lungenmittelfeld. Temperatur 38 Grad. Puls 115. Wegen des bedrohlichen Zustandes Krankenhaus-Aufnahme am 10. 11.

Die sofort angestellte Schüttelblutkultur zeigte weder aerob noch anaerob Wachstum.

Wegen trombophlebitischer Sepsis mit Lungenmetastasen wird Patient zur Jugularvenenunterbindung in die Ohrenklinik verlegt, wo die Tonsille ektomiert, die Vena jugularis unterbunden und die Thromben, deren einer sehr tief saß, entfernt wurden.

In der Folge blieben die Schüttelfröste aus. Temperaturen dauernd um 40 Grad, Puls 120. Zurückverlegung auf die innere Abteilung. Neuer Befund: doppelseitiger Pleuraerguß. Punktionsflüssigkeit links getrübt, massenhaft Leukozyten. 15. 11. Pleurapunktion rechts. Punktat stärker getrübt. Mikroskopisch werden zarte gramnegative Stäbchen gefunden. Kulturell kein Wachstum. In den nächsten Tagen wiederholte Punktionen, die eine zunehmende Trübung und Eindickung des Exsudats und einen fauligen eitrigen Geruch erkennen lassen.

Tbc. mikroskopisch negativ.

20. 11. Pleurapunktion. Mikroskopisch und kulturell keine Mikroorganismen nachweisbar.

24. 11. Pleura-Eiter: aerob steril, anaerob nach längerem Bebrüten gramnegative zarte Stäbchen gewachsen. Die Kultur zeigt einen ganz zarten Rasen.

5. 12. Pleura-Eiter: aerob steril, anaerob gramnegative Stäbchen nachgewiesen.

11. 12. Ein Gesäßabscess wird gespalten. Kulturell: aerob nicht haemolytische Streptokokken; anaerob gramnegative zarte Stäbchen.

17. 11. Ein Abscess am Rücken, der als Empyema necessitatis gedeutet wird, wird gespalten. Kulturell wurden auch hier dieselben gramnegativen Stäbchen gefunden. Das Röntgenbild zeigt zunehmende Einschmelzung bronchopneumonischer Herde.

26. 12. Es wird etwa 100 ccm Eiter ausgehustet, der denselben fauligen Geruch aufweist, wie der Pleura- und Abscesseiter. Kulturell auch hier anaerob gramnegative Stäbchen. Aerob kein Wachstum. Von nun an wird das Befinden der Patientin zusehends besser. Die Absceßwunden reinigen sich und heilen aus.

Die Patientin konnte am 24. 1. 1940 entlassen werden.

Wir haben hier das typische Bild einer Septico-Pyämie, die, wie durch die bakteriologischen Untersuchungen bewiesen wurde, einwandfrei durch anaerobe Stäbchen hervorgerufen worden war. Aus dem Eiter des Gesäßabscesses wurden aerob nicht-haemolytische Streptokokken gezüchtet, die aber nur als Nebenbefund Gültigkeit haben dürften, zumal sie nur spärlich auftraten im Vergleich zu den anaeroben Keimen.

Auffallend und atypisch ist das Verhalten der Milz, die nicht fühlbar, perkutorisch nur gering vergrößert war. Ebenso war die Leber klinisch unbeteiligt. Es bestand kein Ikterus. Die Leukozytenzahl war immer geringer als es der Schwere der Erkrankung und den sonst hierbei auftretenden

Werten entsprach. Bei der Aufnahme waren es 12400, sanken nach der Jugularvenenunterbindung ab auf 8—10000 und hielten sich im weiteren Verlauf bis zur Besserung auf 7—8000. Haemoglobin- und Erythrocytenwerte sanken beträchtlich ab, wurden durch wiederholte Bluttransfusionen aufgehalten und im Stadium der Besserung sehr schnell aufgeholt.

Die Patientin lag in einem sehr bedrohlichen Zustand darnieder und man zweifelte an einem Wiederaufkommen. Um so erstaunlicher ist die Tatsache, daß nach dem Einschmelzen der pneumonischen Herde und Aushusten einer beträchtlichen Menge Eiter das Befinden zusehends besser wurde und weitere Abscesse nicht mehr auftraten. Einen Monat später konnte die Patientin gebessert, wenn auch in noch reichlich geschwächtem Zunstande entlassen werden.

Es wird hiermit die Tatsache widerlegt, daß Anaerobier-Septico-Pyämien immer tödlich verlaufen müssen. Meines Wissens ist kein einziger Fall beschrieben, der zur Ausheilung kam.

Bakteriologisch interessant ist, daß die die Krankheit verursachenden Keime eine geraume Zeit brauchten, ehe sie auf den angelegten Kulturen Wachstum zeigten. Wohl wurden schon bei den ersten Punktionen mikroskopisch zarte gramnegative Stäbchen gefunden, die man aber ohne kulturellen Nachweis nicht deuten konnte. Die einmalige Blutkultur blieb steril, eine Tatsache, die zwar allgemein bekannt ist, mit der man sich aber nie zufrieden geben darf, wie auch die vorliegende Untersuchung beweist. Eine weitere Blutkultur erübrigte sich jedoch, da man bald den Pleura- und Abceßeiter erhielt und hiermit bessere Ergebnisse erzielte.

Zusammenfassend ist also zu sagen, daß es sich hier um eine metastasierende Sepsis (Pyämie im Sinne Schottmüllers) handelt: eine Thrombophlebitis in der näheren Umgebung der Eintrittspforte (Tonsille-Jugularvene) ist der primäre Sepsisherd, die einer Lungenvene, verursacht durch bakterielle Embolie als Metastase des großen Kreislaufes der secundäre Sepsisherd.

Unsere Kulturen waren inzwischen in mehreren Passagen weiter gezüchtet worden. Es hatte sich ergeben, daß die Keime obligate Anaerobier waren, die für ihre Lebensbedürfnisse natives Eiweiß brauchten. Sie zeigten das beste Wachstum in Traubenzuckerbouillon, dem Pferdeblut im Verhältnis 1:2 zugesetzt war. Auch auf Ascites und Taubenblutagar war gutes Wachstum zu sehen. — Im mikroskopischen Präparat zeigten sie sich gramnegativ und schwach färbbar.

Die anaerobe Züchtung wurde mit der Pyrogallol-Kalilauge-Methode in Schrägröhrchen und Küster-Platten durchgeführt.

Wie bereits erwähnt, trat erst nach einigen Tagen Bebrütung der zarte Wachstumsrasen auf. Aber nach einigen Passagen, in diesem den Keimen zuträglichen Milieu konnte man schon nach 48 Stunden, später noch früher, das Wachstum erkennen.

Es wurden nun die verschiedensten festen und flüssigen Nährböden erprobt, ohne daß Wachstum zu erzielen war. Der Wachstumserfolg blieb an Nährböden mit nativem Eiweiß gebunden (siehe Tabelle).

Nach der 9. und 10. Passage in demselben Medium (Traubenzucker-

bouillon mit Pferdeblut) veränderte sich das Aussehen der Stäbchen. Sie wurden kürzer und dicker, und nach einigen weiteren Passagen zeigten sie deutliche Abrundung der Ecken, plumpen, aufgetriebenen Protoplasmaleib und etwas heller gefärbte deutliche Polenden. Die ursprünglichen Formen waren gleichmäßig gefärbt.

Eine Kultur, die 3 Wochen unberührt im Brutschrank stand, wies mikroskopisch ein erhebliches Längenwachstum der Keime auf. Diese waren um das 3—4fache ihrer üblichen Länge gewachsen und geschlängelt und spiralig gelagert.

Ueber das chemische Verhalten des untersuchten Bacteriums gibt ebenfalls die Tabelle Auskunft. In ihr wird zugleich das Verhalten ähnlicher in der Literatur beschriebener Keime dargestellt.

Zur weiteren Prüfung wurden Tierversuche vorgenommen. Es wurden 6 ausgewachsene Ratten, die sich in gutem Ernährungszustand befanden, teils intrapleural, teils intraperitoneal und subcutan geimpft. Jedem Tier wurde 0,5 ccm einer keimreichen Abschwemmung eingespritzt. Die gespritzten Keime hatten 12 Passagen in Traubenzuckerbouillon mit Pferdeblut hinter sich. Sie zeigten die oben beschriebenen plumpen Variationsformen. Die Tiere wurden getrennt gehalten und mit 2 Kontrolltieren in gleicher Weise gefüttert. Die geimpften Tiere zeigten am Ende der 1. Woche geringe Gewichtsabnahme, das Fell wurde etwas struppig, ihr Verhalten aber war weiterhin lebhaft, gleich dem der Kontrolltiere. Der geringe Gewichtsverlust glich sich im Laufe der nächsten 14 Tage aus. Die Tiere nahmen sogar zu und unterschieden sich in der Folge nicht mehr von den Kontrolltieren.

Wir hatten inzwischen schon gefunden, daß die plumpen Variationsformen — von Involutionsformen zu sprechen, scheint hier nicht angebracht — ihre ursprüngliche Form wieder annahmen, wenn die Keime von Traubenzuckerbouillon mit Blut auf Taubenblutagar überimpft wurden. So züchteten wir auch jetzt durch Ueberimpfung auf Taubenblutagar wieder die zarte Stäbchenform und spritzten mit einer Abschwemmung dieser Keime eine 2. Serie von 6 Ratten in der gleichen Weise. Alle diese Tiere nahmen erheblich an Gewicht ab. Das Fell wurde struppig und ging aus. An Ohren, Schnauze und Schwanz zeigten sich borkige Auflagerungen. Die Atmung wurde sehr beschleunigt. Die Tiere mochten nicht mehr fressen und gingen nach 4—5 Wochen unter starken Atembeschwerden ein. Die Kontrolltiere waren vollkommen gesund.

Die Sektion der verendeten Tiere deckte bereits makroskopisch Herderkrankungen der Lunge und Pleura auf, während die Organe der Bauchhöhle bis auf mässige Vergrößerung der Leber und Milz in 2 Fällen unbeteiligt erschienen. Dabei zeigten alle Tiere fast die gleichen Erscheinungen.

Mikroskopisch fanden sich die ausgeprägtesten Veränderungen an den Lungen. Neben eitriger Pleuritis stellten die makroskopisch bereits erkennbaren zahlreichen Herdstellen akute und subakute Entzüngungsherde wechselnden Umfanges dar in Form von Herdpneumonien z. T. mit beginnender Einschmelzung. Die Bronchialschleimhaut war dabei frei von Entzündungserscheinungen. Niere, Milz und Leber zeigten neben Stauung und trüber Schwellung keine schweren Veränderungen, insbesondere fanden sich keine Abscesse. Herzmuskel und Bauchorgane waren frei von Herdstellen.

Bei der Sektion dieser Tiere wurden sofort von der Pleura, den Lungen, dem Herzblut, dem Bauchfell Abimpfungen vorgenommen und Kulturen sowohl aerob als auch anaerob angelegt. Dabei gelang von Lunge und Pleura auf anaeroben Nährböden (Traubenzuckerbouillon mit Pferdeblutzusatz und Ascites) die Reinzüchtung des morphologisch wie auch kulturell und chemisch gleichen Stäbchens, wie es als Ausgangsmaterial bei der Impfung gedient hatte. Aus dem Herzblut war auch nach sehr langer Bebrütung kein Wachstum zu erzielen.

Zur Erhärtung wurden erneut 4 Ratten mit diesen aus den verendeten Tieren gezüchteten Keimen, die also nunmehr eine Tierpassage hinter sich hatten, geimpft. Dieses Mal gingen die Tiere bereits im Verlauf der folgenden 2—3 Wochen unter den gleichen Erscheinungen wie die ersten ein. Die Sektion ergab wiederum Herderkrankungen der Lungen von gleicher Beschaffenheit wie die oben beschriebenen.

Auch in dieser Versuchsgruppe fehlten Erscheinungen im Peritonealraum, insbesondere auch bei den intraperitoneal gespritzten Tieren.

Untersuchungsergebnis: Es handelt sich bei unserem Stamm 7616 um einen obligat anaerob wachsenden, schwer färbbaren Bacillus, der nur auf Nährböden mit nativem Eiweiß gedeiht, in seinen Erscheinungsformen sehr variabel ist und dabei verschiedene Virulenz erkennen läßt. Er war Urheber einer schweren septisch-pyämischen Erkrankung beim Menschen und erwies sich im Tierversuch (Ratten) als außerordentlich pathogen.

Beim Vergleich unseres Stammes 7616 mit ähnlichen in der Literatur beschriebenen Stäbchen schien mir zunächst das von Olitzki und Gates entdeckte Bacterium pneumosintes das morphologisch unserem Stamm am meisten ähnliche zu sein. Wenngleich im Rahmen dieser Abhandlung nur von ausgesprochen septischen Erkrankungen die Rede ist, und solche durch das Bacterium pneumosintes anscheinend nicht hervorgerufen werden, so ist es doch der Vollständigkeit wegen nötig, sich auch mit diesem hier wegen seiner Aehnlichkeit auseinanderzusetzen.

Sehr nahe lag natürlich auch der Vergleich mit dem morphologisch außerordentlich ähnlichen Pfeifferschen Influenza-Bacillus, der jedoch keinen obligaten Anaerobier darstellt.

Die amerikanischen Forscher Olitzki und Gates gewannen bei ihren Versuchen mit dem Grippe-Virus das Bact. pneumosintes aus dem Nasen-Rachenraum von Influenza-Kranken und hielten es für den Erreger der Influenza. Sie prägten den Ausdruck „Amerikanische Influenza" und wiesen auf seine starke Affinität zur Lunge hin, deshalb auch der Name: Sintor = Mörder, Zerstörer. Bei zerebraler Injektion im Tierversuch erkranken die Lungen, und nur von den Lungen ist der Keim herauszuzüchten. Das Bact. pns. wird als zartes gramnegatives unbewegliches Stäbchen beschrieben, das nur anaerob und nur auf Nährböden mit Blutzusatz oder Ascites wächst. Es ist stark tierpathogen. Es werden auch Variationsformen des Bacterium pns. beschrieben, die eine verminderte Virulenz erkennen lassen.

Nach Löwenthal und Zurukzoglu ist die Theorie der amerikanischen Forscher von ernsten Autoren als zutreffend angenommen worden. Sie könne dazu führen, das Bacterium pns. als den wirklichen Erreger der Influenza anzusehen.

Auch Pavlovic, der den Pfeifferschen Bazillus nicht einwandfrei für den Erreger der Influenza hält, mißt den Versuchen von Olitzki und Gates erhöhte Bedeutung bei und hält ihre Theorie für durchaus möglich. Er selbst konnte das Bact. pns. nicht isolieren, trotzdem seine Versuche denselben Enderfolg hatten, wie die der Amerikaner. In Europa jedoch hat sich das Bact. pns. als Erreger der Influenza bisher noch keine Anerkennung verschaffen können. (Neergard.)

Beim Vergleich mit unserem Stamm 7616 als Urheber einer Septico-Pyämie muß noch gesagt werden, daß eine Bacterium-pns.-Sepsis niemals beschrieben wurde, wenn man nicht die durch Lungenabscesse komplizierte Influenza als metastasierende Sepsis auffassen will. Es ist aber bekannt, daß in seltenen Fällen eine Influenza durch Einschmelzung bronchopneumonischer Herde kompliziert wird, und es ist bis jetzt durchaus noch nicht sicher, welche Keime die hauptsächlichen Urheber sind.

Koch und Rinsche berichten über Erstzüchtungen von Bacterium pneumonsintes aus verschiedenen Eiterungen (Pleura-Empyem, eitrige Bartholinitis, Halsabsceß). Es wird als kleines, zartes, gramnegatives Stäbchen beschrieben, oft kurz, mit Kokken zu verwechseln, das schlecht färbbar und unbeweglich ist, nur anaerob und nur auf blut- oder asciteshaltigen Nährböden wächst. Nach 4—5 Tagen Bebrütung auf anaerob angelegten Nährböden — nach mehreren Passagen noch früher — ist ein zarter Bakterienrasen sichtbar. Die Keime ähneln sehr den Influenzabazillen und sind sehr empfindlich. Es blieb nur ein Vergleich mit dem Bacterium pneumosintes. Wachstum in flüssigen Nährböden war erst nach 5—8 Tagen zu erzielen. Gewöhnliche Agarkulturen blieben steril.

Im Tierversuch zeigten die intrapleural injizierten Ratten keine besonderen Erscheinungen, während die intraperitoneal geimpften Tiere nach 4 Wochen eingingen. Die Sektion wies ein stark verdicktes eitrig belegtes parietales Bauchfell auf. In Leber, Milz und Herzmuskel kleine Abszesse. Lungen ödematös emphysematös mit punktförmigen Blutungen, keine Pneumonie. Aus den Abscessen gelang der kulturelle Nachweis des Bacterium pneumosintes neben anderen Erregern. Die Lungenveränderungen decken sich mit denen von Olitzki und Gates beschriebenen, während diese an Leber, Milz und Herz keine Veränderungen fanden.

Koch und Rinsche halten das Bact. pneumosintes als Urheber der sogenannten sterilen Eiterung für möglich.

Nach weiterer Bearbeitung des Stammes 7616 zeigte sich im steigenden Maße morphologisch und besonders im Krankheitsverlaufe eine bessere Uebereinstimmung mit dem Bacillus Buday.

Ueber den Bacillus Buday ist das meiste schon bei dem Schrifttum über Pyämie gesagt worden. Das wesentlichste sei noch einmal kurz zusammengefaßt.

Er wird als schwach färbbar und unbeweglich beschrieben. Häufig treten plumpe Involutionsformen auf. Er ist außerordentlich tierpathogen, verflüssigt Gelatine nicht, zeigt keine H_2S- und Indolbildung, mäßige Gasbildung, die aber häufig fehlt. Er ist morphologisch dem Influenza-Bacillus sehr ähnlich, zeigt zuweilen Polfärbung und Abrundung der Ecken. Weiterzüchtung gelingt nur, wenn der Kultur Blut oder Ascites beigefügt

wird. Die Keime zeigen eine Formveränderung in verschiedenen Nährböden. In flüssigen wachsen die Bazillen dick, gebläht. Man findet das bei Anaerobiern häufig, wenn der Nährboden nicht zusagt. B e l a hält diese Formen für Entwicklungsvaritionen, bzw. Abnormitäten. Der Bacillus Buday ruft schwere septisch-pyämische Erkrankungen hervor mit den verschiedensten Eintrittspforten, am häufigsten Knochenwunden und Tonsillen.

Im folgenden soll an Hand einer Tabelle das chemische und kulturelle Verhalten des Stammes 7616 im Vergleich zu Bacterium pneumosintes und Bacillus Buday dargestellt werden.

Tabelle.

	Bakt. pns.	Stamm 7616	Buday
Haemolyse auf Blutagar	—	—	fehlt
Säure in Dextrose	+	+	fehlt
Gas in Dextrose	—	(+)	(+) —
Säure in Laevulose	—	(+)	fehlt
Gas in Laevulose	—	(+)	(+) —
Säure in Maltose	—	—	fehlt
Gas in Maltose	—	(+)	(+) —
Gelatineverflüssigung	—	—	—
H_2S - Bildung	—	+	—
Wachstum auf Agar	—	—	—
Wachstum auf Bouillon	—	—	fehlt
Wachstum in Leberbouillon	—	—	fehlt
Gas in Leberbouillon	—	—	fehlt
Gas in Hirnbrei	—	—	fehlt
Wachstum bei 22 Grad	—	—	fehlt
Wachstum auf Accitesagar	+	+	+
Tierpathogenität	+++	+++	+++
Wachstumsvariationen	+	+	+
Aenderungen der Virulenz	+	+	nicht beschrieben
Verursachte Erkrankungen	Influenza Lungenmetastasen Lokale Eiterungen	Septico-Pyämie m. Lungenmetastasen	Septico-Pyämie, thrombophlebitische Form

Nach Abschluß vorliegender experimenteller Untersuchung berichtet Hornung über einen ähnlichen Krankheitsverlauf, allerdings mit letalem Ausgang. Ausgangsort der Erkrankung war ebenfalls die Tonsille. Während bei uns die Tonsilleektomie bald nach dem Auftreten der septischen Erscheinungen ausgeführt wurde, unterblieb bei dem Kranken Hornungs diese Maßnahme. Die Sektion ergab einen retrotonsillären Absceß, Jugular venenthrombose der gleichen Seite, eitrige Pleuritis, multiple Abscesse in Lungen, Milz, Leber und Unterhautzellgewebe an beiden Unterschenkeln, septische Milz- und Leberschwellung, septisches Ekzem und Subikterus. Septische Milz- und Leberschwellung, septisches Ekzem und Subikterus. Aus den Abscessen des rechten Oberschenkels wurde der Bac. Buday gezüchtet.

Hornung führt in seiner Arbeit noch 2 weitere Fälle einer Baz. Buday-Sepsis an, deren Ausgangsort einmal eine gingivale Phlegmone, das andere Mal ebenfalls die Tonsille war.

Zusammenfassung.

Es wurde der Erreger einer schweren thrombophlebitischen Sepsis, die von den Tonsillen ausging und Abscesse in der Lunge, am Rücken (Empyema necessitatis) und am Gesäß hervorrief, gezüchtet. Dieser Erreger, ein Bazillus, ist ein obligater Anaerobier. Er wächst nur auf Nährböden, denen Blut oder Ascitis zugesetzt ist und zeigt starke Verschiedenheiten in Wachstum und Virulenz. Während die zuerst beobachtete zarte Stäbchenform stark rattenpathogen ist, rief die veränderte plumpe, aufgetriebene Form bei den Tieren keine heftigen Krankheitserscheinungen hervor. Die organischen Veränderungen der schwer erkrankten Tiere zeigten sich dabei ausnahmslos auch bei den intraperitoneal geimpften Tieren an Lunge und Pleura. Der Bazillus ist schwach färbbar und unbeweglich. Im Zustand der plumpen Variationsformen zeigen die Ecken deutliche Abrundung und schwächere Färbbarkeit der Polenden. Kein Wachstum in flüssigen Nährböden, keine Verflüssigung von Gelatine, mäßige Bildung von H_2S, mäßige Gasbildung. Der Bazillus ist morphologisch dem Influenza-Bazillus sehr ähnlich, aber durch sein obligat anaerobes Wachstum von ihm zu unterscheiden.

Ein Vergleich mit anderen in der Literatur beschriebenen Bazillen ergab weitgehende Uebereinstimmung mit dem Bazillus Buday, besonders hinsichtlich der Art der Erkrankung und der Morphologie des Erregers. Dagegen ist eine Veränderung der Virulenz beim Bazillus Buday nicht beschrieben.

Morphologische Uebereinstimmung zeigt sich auch mit dem Bacterium pneumosintes, das ebenfalls Variationsformen erkennen läßt und Veränderungen der Virulenz unterworfen ist. Im klinischen Verhalten konnte jedoch keine Uebereinstimmung festgestellt werden.

Im chemischen Verhalten fanden sich geringe Abweichungen, so bei der H_2S-Bildung, sowohl vom Bazillus Buday als auch vom Bacterium pneumosintes.

Der beschriebene Bazillus, Stamm 7616, wurde erst nach mehrmaligen vergeblichen Züchtungsversuchen als einziger Krankheitserreger bei einer an schwerer Septico-Pyämie Erkrankten gefunden, und zwar ausschließlich aus Punktaten der Eiterherde verschiedenster Lokalisation, niemals aus dem Blut sowohl der Kranken wie auch der geimpften Tiere.

Während alle der beschriebenen Krankheitsfälle von Septico-Pyämien tödlich verliefen, wurde unsere Patientin gesund, sodaß wir nicht wie die anderen Untersucher die Sektionsergebnisse verwerten konnten. Es erscheint dabei besonders bemerkenswert, daß bei unserer Patientin frühzeitig die Tonsillektomie und Jugularvenenunterbindung mit Ausräumung der Thromben vorgenommen wurde. An Hand des klinischen Bildes konnten wir eine zumindest gröbere Leberbeteiligung ausschließen. Das Leberfilter (Leber und Milz als reticulo-endotheliale Organe) hat standgehalten, sei es nun, daß die Abwehrkräfte des Organismus imstande waren, der Bakterien Herr zu werden, oder aber diese durch irgendwelche Einflüsse (Therapie) in ihrer Virulenz abgeschwächt waren. Weitere Erkrankungen wurden nicht beobachtet, sodaß über eine besondere Infektiosität nichts ausgesagt werden kann.

Der beschriebene Krankheitsfall zeigt insbesondere wieder — und das gilt für alle infektiös-eitrigen Erscheinungen — daß man sich niemals mit einem einmaligen negativen kulturellen Ergebnis begnügen darf. Vor allem sollte bei unklaren Sepsisfällen immer auch an die Anaerobier als Erreger gedacht werden. Sicher könnte häufig sogenannten sterilen Eiterungen durch anaerobe Kulturen zu einem ursächlichen Erreger verholfen werden. Besonders wichtig ist es auch, die Kulturen länger zu bebrüten, da oftmals gerade die Anaerobier 5—8 Tage bis zum Sichtbarwerden der Kulturen benötigen.

Es ist mir eine angenehme Pflicht, Herrn Dozent Dr. med. habil. Kemkes für die Ueberlassung des Themas und seine wertvolle Unterstützung bei dem experimentellen Teil der Arbeit, Herrn Prof. Dr. Nonnenbruch für die Ueberlassung der Krankengeschichte meinen ergebensten Dank auszusprechen.

Literaturangaben.

1. Bela: Zbl. Bakt. I, 134/1935.

2. Bingold: Dtsch. med. Wschr. 1932/443.

3. Bingold: Virchows Archiv 234.

4. Bingold: Vichows Archiv 1920, 232.

5. Branhan: Journ. Inf. Dis. 42, 230/1928.

6. Buday: Zbl. Bakt. I. Orig., 77, 453 (1916).

7. Gusner und Globig: Dtsch. Zbl. Chirurg. 221, 263 (1929).

8. Hegler: Klin. Wschr. 1923 (1900).

9. Hornung: Med. Welt, 1940, Seite 1278.

10. Koch und Rinsche: Zbl. Bakt. I/134.

11. Lehmann: Münch. med. Wschr. 1926/6.

12. Neergard: Die Katarrhinfektion (Dresden, 1939).

13. Olitzki und Gates: Journ. of Exper. Med 33, 125, (1921).
Journ. of Exper. Med. 35, 635 (1922).
Journ. of Exper. Med. 36, 502 (1922).
Journ. of Exper. Med. 37, 303 (1923).

14. Pavlovic: Zbl. Bakt. I, Orig., 112, 432 (1929).

15. Pfeiffer: Dtsch. med. Wschr., 1892, 28.

16. Pfeiffer:
Zbl. Hyg. 13, 357 (1893).

17. Rusznyak:
Klin. Wschr. 1918 Seite 234.

18. Schottmüller:
Münch. med. Wschr., 1933, 1311.
Münch. med. Wschr., 1934, 3.

19. Schulze:
Zbl. Bakt. I, Orig., 134/1935.

Lebenslauf.

Am 29. November 1907 wurde ich, Luise Sophie Holzapfel als Tochter des ord. Professors Dr. phil. Eduard Holzapfel und seiner Ehefrau Klara, geb. Paul in Straßburg (Elsaß) geboren. Meine Mutter starb 1911, mein Vater 1913.

Meine Schulzeit verlebte ich im Pfarrhaus zu Kublank in Mecklenburg bei Pfarrer Krüger und ab 1919 in Broda bei Neubrandenburg (Meckl.) bei Landwirt Otto Wagener.

In Neubrandenburg besuchte ich ab Michaelis 1919 das Lyzeum und anschließend ab Ostern 1921 das Reformrealgymnasium, das ich 1927 mit dem Reifezeugnis verließ.

Von Ostern 1927 bis April 1932 war ich als Schwester des Gräfin-Rittberg-Schwestern-Vereins vom Roten Kreuz in Berlin-Lichtenfelde und mehreren seiner Außenstationen tätig.

Ab Sommersemester 1932 studierte ich Medizin in Halle (Saale), und bestand dort im Herbst 1933 den ersten und am 17. Oktober 1934 den zweiten Abschnitt der ärztlichen Vorprüfung. Danach unterbrach ich das Studium bis zum Sommersemester 1939. Ich studierte dann in Frankfurt a. M., das Trimester 1939 in Leipzig, anschließend wieder in Frankfurt a. M., wo ich am 2. Mai 1941 das med. Staatsexamen bestand.

Am 28. September 1934 verheiratete ich mich mit Dr. med. Martin Schulze. Meine 3 Kinder wurden 1935, 1936 und 1938 geboren.

gez. Luise Schulze.

41/43